Lane Medical Library

Aus der medizinischen Klinik in Bonn.

1897

Resultate der Widal'schen Serodiagnostik in der medizinischen Klinik zu Bonn.

Inaugural-Dissertation

bei der

Meldung zum Doktorexamen

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

vorgelegt

im Sommer 1897

von

Carl Wiertz,

cand. med.

aus Düsseldorf.

BONN 1897.

Druck von Karl Drobnig.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152003_0151

Wie die tägliche Erfahrung lehrt, ist es von grösster Wichtigkeit für den Arzt, eine möglichst schnelle und exakte Diagnose am Krankenbette stellen zu können; denn es leuchtet ein, dass eine Krankheit, im Anfangsstadium erkannt, leichter zu beherrschen ist, als wenn sie schon weiter fortgeschritten und mit Komplikationen mancher Art verbunden ist. Allein nicht immer treten die Symptome in dem Umfange und mit der Klarheit auf, wie sie in den Lehrbüchern beschrieben sind. In gar manchen Fällen ist das Krankheitsbild verwischt, indem die eigentlichen Krankheitssymptome zurückgedrängt werden durch das stürmische Hervortreten nebensächlicher Erscheinungen. In dieser Hinsicht sind besonders die thyphösen Darmerkrankungen von übler Bedeutung; es müssen oft Differentialdiagnosen gestellt werden zwischen Typhus, Miliartuberkulose, kryptogenetischer Septikopyämie, Krankheiten, die alle durchaus ähnliche Allgemeinerscheinungen hervorrufen können. Ferner liegen Fälle in der Litteratur vor, wo durch Autopsie Typhus nachgewiesen wurde, obwohl im Krankheitsverlauf fast sämtliche Symptome hierfür fehlten.

Bei derart schwankenden Dignosen ist der Arzt auf die Hilfsmittel angewiesen, welche vor allem die chemischen und bakteriologischen Untersuchungen ihm an die Hand gaben. So führte Ehrlich zur Sicherung der Typhusdiagnose die sogenannte Diazoreaktion ein. Allein, der Wert dieser Reaktion kann nicht voll

und ganz anerkannt werden, denn sie tritt auch in schweren Fällen von Pneumonie, Tuberkulose und Masern ein. Sind Anzeichen von Typhus vorhanden und ist dann die Diazoreaktion positiv, so wird dadurch die Diagnose gestützt, fällt sie negativ aus, so darf das durchaus nicht als Beweis gegen das Vorhandensein von Typhus angeführt werden. Eine derartige Reaktion kann also nie entscheidend wirken. Man versuchte fernerhin, auf bakteriologischem Wege die Krankheitserreger im Stuhle oder im Blute nachzuweisen und so die Diagnose Typhus zu sichern. Jedoch stiess man hierbei auf mannigfache Schwierigkeiten. Die Versuche, ob nach der Koch'schen oder nach der neuen Elsner'schen Methode angestellt, gaben kein schnelles und sicheres Resultat. Im Blute können zudem die spezifischen Mikrobien fast nur dann nachgewiesen werden, wenn dasselbe aus den Roseolen stammt. Sind letztere aber einmal aufgefunden, so hat die Untersuchung des Blutes keinen Zweck mehr, da ja das Eruptionsstadium der Roseolen ein weiteres Vorgeschrittensein der Typhusinfektion bedeutet, während die Blutuntersuchung doch zu einer Frühdiagnose verhelfen soll.

Auch der diagnostische Wert der Hypoleukoeytose bei typhus abdominalis im Gegensatz zu vielen andern akut-fieberhaften Erkrankungen wird mehr begründet sein in der Entscheidung zwischen Differentialdiagnosen bei schon weiter fortgeschrittenem Krankheitsverlauf, als in der Bestimmung des Anfangsstadiums.

Was endlich die Milzpunktion angeht, so ist diese schon aus dem Grunde bedenklich, weil man durch Verletzung eines Blutgefässes leicht Unheil anrichten kann.

Man musste also bei der Typhusdiagnose bislang eine schnell auftretende, sichere Reaktion entbehren. Um so grössere Beachtung schenkte man deshalb einem Verfahren F. Widals, welches in jüngster Zeit von ihm angewandt wird und in zweifelhaften Fällen rasch und sicher die Typhusdiagnose bestimmen soll.

Es beruht diese Reaktion, über die Widal am 26. Juni vorigen Jahres in der Société Médicale des Hopitaux zuerst Bericht erstattete, auf das Einwirken von Blutserum Typhuskranker auf Typhusbazillen, was bestimmte Erscheinungen zur Folge haben soll. Zuerst fast nur in Frankreich benutzt und beobachtet, ist diese sogenannte Widal'sche Serodiagnostik in allerletzter Zeit auch in Deutschland mit besonderem Eifer angewandt und studiert worden und hat schon eine verhältnissmässig zahlreiche Litteratur gezeitigt.

Wenn nun diese Serumprobe Widals Anspruch auf klinisch-diagnostischen Wert machen will, so muss sie hauptsächlich zwei Bedingungen erfüllen. Erstens darf sie nur bei Typhuskranken eintreten und weder bei Serum Gesunder noch solcher fieberhaft Erkrankter, wo Typhus unbedingt ausgeschlossen werden muss, positiv ausfallen. Dann aber muss die Reaktion zweitens im Anfangsstadium erscheinen, denn auf der Höhe der Krankheit weisen meistens genug Symptome auf die Diagnose Typhus hin.

Meine Aufgabe ist es, an der Hand der neuesten Ergebnisse in dieser Richtung zu beobachten, wie sich neben dem Typhusserum das Serum anderer Fieberkranken zur Widal'schen Reaktion verhält.

Zum besseren Verständniss des Wesens der Widal'schen Serodiagnostik möge es mir gestattet sein, kurz über die Vorgänge zu berichten, welche sich nach

den heutigen Tags hierüber geltenden Anschauungen bei einer Infektionskrankheit im Körper, speziell im Blute abspielen.

Infektionskrankheiten sind bekanntlich solche Erkrankungen, die hervorgerufen werden durch das Einwandern pathogener Spaltpilze in den Organismus. Die schädigende Einwirkung der letztern ist eine zwiefache, eine lokale und eine allgemeine. Die lokalen Erkrankungen äussern sich an dem Orte der Einwanderung und Fortpflanzung der Bakterien in Entzündung, Degeneration und Nekrose des Gewebes. Von grösserer Bedeutung sind die Allgemeinerscheinungen, die hervorgerufen werden durch das von den Bakterien produzierte Gift, das Toxalbumin. Ueber dieses Toxalbumin sagte Buchner[2]) folgendes: „Man hat Substanzen kennen gelernt von eiweissartiger Beschaffenheit, die, ohne in Zellen eingeschlossen zu sein, frei im Blute vorkommen und ihre lähmende Wirkung auf den Organismus ausüben.“ Das dies thatsächlich der Fall ist, zeigen die Versuche Buchners, der bakterienhaltige Flüssigkeit durch Filtrieren von den Mikrobien frei machte. Das Filtrat wurde Versuchstieren infiziert und zeigte dieselben pathogenen Wirkungen wie die Bakterien selbst.

Es fragt sich nun, woher stammen diese im Blute frei sich bewegenden Eiweissstoffe? Werden sie, wie Brieger und Fränkel glaubten, von den Eiweissstoffen des Körpers hergenommen, oder sind sie ein selbständiges Produkt der Bakterien. Auch hierauf geben uns die von Buchner[2]) und andern hierüber angestellten Beobachtungen eine endgültige Antwort. Man versetzte Bakterien in normalen Harn, der fast gar kein Eiweiss enthält, oder in eine Mischung von Aspargin und Mineralsalzen, worin keine Spur von Eiweiss

vorhanden ist, und trotzdem fand man später in diesen Flüssigkeiten die Toxalbumine, ein Beweis dafür, dass dieselben aus dem Plasma der Bakterien und nicht aus schon vorhandenem Eiweiss des Organismus entstehen.

Eine zweite Frage ist die, ob diese Giftstoffe Produkte der lebenden Zelle sind oder aus Zerfallsprodukten abgestorbener Mikrobien gebildet werden. Um diese Frage zu entscheiden, lassen Pfeiffer und Kolle[6]) durch Erhitzen auf 60° Typhusbazillen absterben und finden massenhafte Giftstoffe, von denen 4—5 mg schon genügten, um die Versuchstiere zu töten, während keimfreies Filtrat von 37° selbst bei einer Quantität von 5—6 ccm nicht imstande gewesen sei, Meerschweinchen zu Grunde zu richten. Gruber[7]), der auch in dieser Hinsicht Versuche anstellt, kommt dagegen zu dem Resultate, dass abgestorbene Kulturen kaum eine Spur einer allgemeinen Giftwirkung besitzen, dass Tiere, denen man solche in die Bauchhöhle einspritze, nur lokal an Peritonitis erkrankt seien. Selbst kolossale Mengen solcher Kulturen hätten es nicht vermocht, die Versuchstiere zu Grunde zu richten. Gruber hält das Toxalbumin für ein Sekretionsprodukt der lebenden Bakterien. Wenn also auch, wie wir sehen, über die genauere Herkunft der Bakteriengifte noch geteilte Ansichten herrschen, so kann doch über das thatsächliche Vorhandensein des Toxalbumins kein Zweifel mehr sein. Gegen die in den Organismus eingewanderten Bakterien hat das Blut also einen doppelten Kampf zu kämpfen, einmal gegen die Mikrobien selbst, dann gegen das von diesen produzierte Gift. Demgemäss muss das Blut sowohl bakterizide wie antitoxische Eigenschaften besitzen.

Das Vorhandensein der bakterienfeindlichen Substanzen im Blute darf heute als eine feststehende Thatsache angesehen werden. Nur über die Art derselben und ihre Herkunft, ob aus den Leukocythen oder aus dem Serum stammend, darüber existierten lange Zeit die verschiedenartigsten Hypothesen.

Metschnikoff, der hauptsächlichste Vertreter der sogenannten Phagocythentheorie lehrt, dass allein die Leukocythen es seien, durch welche die Mikroorganismen zu Grunde gerichtet würden. Wie bekannt, sind die Leukocythen amöboide Zellen, welche Protoplasmafortsätze, sogenannte Pseudopodien, ausstrecken, um sich damit fortzubewegen und andere Substanzen, die in ihren Bereich gelangen, zu fassen und in sich aufzunehmen. Man beobachtete nun innerhalb dieser Zellen neben andern Körpern auch Bakterien, normale und Degenerationszustände derselben. Metschnikoff zog daraus die Folgerung, dass es die Aufgabe der weissen Blutkörperchen sei, in dem Kampfe ums Dasein gegen die eingewanderten schädlichen Mikroorganismen letztere zu ergreifen, in sich aufzunehmen und durch die „intracelluläre Verdauung“ für den Organismus unschädlich zu machen.

Die Theorie Metschnikoffs fand aber durchaus nicht allgemeine Anerkennung. Weit entfernt, die Leukocythen als die hauptsächlichsten Beschützer des Organismus bei Infektionskrankheiten anzuerkennen, wollte man ihnen von mancher Seite die alleinige Schuld für die Verschleppung der Mikrobien im Körper zumessen. Wenn man auch den Leukocythen nicht jede bakterizide Thätigkeit absprechen kann, so zeigen doch die zahlreichen Forschungsergebnisse über die bakterienfeindlichen Eigenschaften des Blutes die Unhaltbarkeit der Phagocythentheorie.

So sah Netschajeff[5]), der seine Untersuchungen mit gefärbten Bazillen anstellt, um möglichst scharfe Beobachtungen zu erzielen, wie allerdings eine grosse Anzahl Mikrobien in den Leukocythen zu Grunde gingen, dass aber auch eine Menge durch das Serum vernichtet würde, wenn auch nicht in demselben Zeitverhältniss.

M. Hahn[4]) geht der Phagocythentheorie energischer zu Leibe. Er stellt nämlich seine Versuche mit Leukocythen an, die er durch Gefrieren hat absterben lassen, und erzielt trotzdem eine vollständige Vernichtung der Infektionskeime. Abgetötete Leukocythen können jedoch nicht im Sinne Metschnikoffs die Funktionen lebender Zellen ausüben und sogar intracellulär verdauen, sie sind eben leblos. Pfeiffer und Kolle[6]) berichten ähnlich in ihrem Aufsatze über die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbazillen. Sie kommen darin zu dem Ergebnis, dass zwar die Phagocythose unzweifelhaft an der Bakterienvernichtung beteiligt sei. „Da aber die Mehrzahl der infizierten Bazillen in der freien Exudatflüssigkeit zu Grunde gehen, so kann die Phagocythosé keineswegs als ausschlaggebend für den Eintritt schützender Wirkungen des Serums betrachtet werden."

Der Phagocythentheorie Metschnikoffs steht scharf gegenüber die besonders von Buchner, Baumgarten u. a. vertretene Lehre von den schützenden Eiweisskörpern des Serums, die sogenannte Alexintheorie. Die genannten Forscher stützen sich hauptsächlich darauf, dass sowohl nach mehrmaligem Filtrieren des Serums, wodurch die weissen Blutkörperchen zurückgehalten werden als auch nach Tötung derselben durch Gefrieren die bakterizide Kraft des Serums erhalten bleibe. Chemisch genau bestimmen

lassen sich diese Eiweisskörper bis jetzt noch nicht, doch darf dies kein Grund sein, ihre Existenz zu leugnen. Allerdings ist man durch Beobachtung der Herkunft der Alexine nahe gekommen.

Buchner[3]) sagt darüber: der wirksame Zustand der Albuminate des Serums bleibt eine Erscheinung sui generis. Wichtig ist, dass dieser Zustand mit der Entnahme des Serums aus dem Körper schwindet und dass ceteris paribus das zellenhaltige Blut immer noch energischer auf die Bakterien einwirkt, als das zellfreie Serum.“ Wir kommen also wieder auf den Zellenbestandteil des Blutes zurück, jedoch nicht mehr in dem Sinne von Metschnikoff.

Dass der Kontakt mit den lebenden Blutkörperchen die bakterizide Wirkung des Blutes erhält und steigert, ist erwiesen. Es fragt sich nur, welche Blut körperchen kommen dabei in Betracht, die roten oder die weissen. Hierauf geben uns die umfangreichen Untersuchungen M. Hahns[4]) eine aufklärende Antwort. Er findet, dass erstens Leukocythenflüssigkeit bakterizide Fähigkeit hat, ferner dass der Zusatz von Leukocythenflüssigkeit zum Serum die bakterizide Kraft desselben verstärkt.

Ueber den Quell dieser Verstärkung können wir nicht mehr im Unklaren sein, es sind die Leukocythen, jedoch, wie oben schon einmal gesagt, in einem ganz andern Lichte, als Metschnikoff es will. Wir sehen eben den alten biologischen Grundsatz bestätigt, dass Zelle und die dieselbe umspülende Flüssigkeit in einem innigen Zusammenhang zu einander stehen, indem sie gegenseitig einander geben und von einander empfangen.

Die beiden Anschauungen über alleiniges Wirken entweder der weissen Blutkörperchen oder der schützen-

den Eiweisskörper des Serums finden also einen Vereinigungspunkt in dem von M. Hahn[4]) als höchstwahrscheinlich ausgesprochenen Satze, dass es sich bei den bakterientötenden Substanzen des Blutes um Sekretionsprodukte handele, welche von den lebenden Leukocythen abgesondert und vom Serum aufgenommen werden. So finden wir es auch erklärlich, dass sowohl die Leukocythen als die Erzeuger der Alexine, wie auch das Serum als Reservoir dieser Eiweisskörper, allein für sich imstande sind, auf die Bakterien vernichtend einzuwirken.

Ausser dieser bakteriziden Eigenschaft besitzt das Blut auch, wie schon früher gesagt wurde, antitoxische Fähigkeiten, welche sich gegen das von den Mikrobien produzierte Gift richtet. Versuche an Tieren, welche nur mit dem Giftstoff der Tetanusbazillen infiziert wurden und welche nach Hinzufügung von Serum solcher Tiere, welche gegen Tetanus immunisiert waren, genasen, beweisen hinlänglich das Vorhandensein des Antitoxins. Es fragt sich nun, wie wirkt es und wo stammt es her?

Was die erste Frage angeht, so sind sich alle Autoren darüber einig, dass es nur spezifische und quantitative Wirkung hat. Antitoxin von Tetanusimmunen Tieren wirkt nur auf das von den Tetanusbazillen erzeugte Gift, und Diphtherieantitoxin nur gegen Diphtheriegift. Bezüglich der quantitativen Wirkung des Gegengiftes zeigen die Experimente Buchners, dass bei durch Tetanus infizierten Meerschweinchen sich das Auftreten der Tetanussymptome bei gleicher Dosis Toxalbumin in ihrer Intensität genau nach der verabfolgten Menge Antitoxin richtet.

Ueber die spezielle Wirkung des Gegengiftes auf das Toxalbumin ist man verschiedener Meinung.

Behring[1]) dachte darüber so, als ob sich Antitoxin und Toxalbumin zu ungiftigen Substanzen vereinigten, ähnlich wie Säuren sich zu neutralen Salzen verbinden. Nun aber zeigt Buchner folgendes: Mischt man Tetanusgift und Antitoxin genau in neutralem Verhältnis, sodass weder Krankheitssymptome durch Injektion des Gemisches hervorgerufen wurden, noch auch ein Ueberschuss von Antitoxin zugegen ist, so muss eine derartige Injektion ohne Effekt bleiben. Wiederholt man diese Injektionen, so bemerkt man, dass die Versuchstiere gegen kleinere Mengen Gift ganz unempfindlich sind, ein Beweis dafür, dass noch Antitoxin im Ueberschuss vorhanden war.

Ebenso unwahrscheinlich wie diese Anschauung ist die von anderer Seite vertretene Meinung, dass das Gift durch die Wirkung des Antitoxins völlig zerstört würde, das letztere aber im Organismus übrig bleibe. Wäre dies der Fall, so müsste nach Buchner eine gewisse Menge Antitoxin stets imstande sein, auch grössere Dosen Gift mit der Zeit zum Verschwinden zu bringen. Dies widerspricht aber der allgemein anerkannten Lehre von der quantitativen Wirkung des Antitoxins.

Am meisten Anklang scheint die Ansicht Buchners zu gewinnen, nach welcher die beiden Substanzen nicht direkt auf einander einwirken, sondern durch Vermittelung des Organismus. Er sucht dies nachzuweisen durch vergleichende Versuche mit denselben Mengen von Toxalbumin und Antitoxin bei verschiedenen Arten von Versuchstieren.

Was endlich die Entstehungsweise der spezifischen Blutantitoxine betrifft, so lässt Behring dieselben sich aus dem Eiweiss des Organismus unter Ein-

wirkung eines spezifischen Bakteriengiftes bilden. Buchner dagegen glaubt, dass die Antitoxine ebenso wie die Toxalbumine aus dem lebenden Plasma der Bakterien entständen, dass sie beide vielleicht nur Modifikationen ein und derselben Substanz seien.

Die natürlichen Schutzstoffe des Blutes, Alexine und Antitoxine, reichen jedoch nicht hin, um den Organismus gegen schwere Infektionskrankheiten ganz unbeschädigt zu lassen. Hierzu bedarf es der Immunisierung der natürlichen oder künstlichen, je nachdem entweder durch das Ueberstehen einer Infektionskrankheit oder auf künstlichem Wege dem Blute aussergewöhnliche Schutzkräfte gegen diese Krankheit beigebracht worden sind.

Die Kenntnis von der Immunität reicht bis auf die alten Inder zurück und wandte sich zuerst gegen die verheerende Blatternseuche. Während die Inder den Verlauf dieser Krankheit gelinder zu gestalten suchten durch Uebertragung des Blatterngiftes von einem leicht Erkrankten auf Gesunde, fand Ende des vorigen Jahrhunderts Jenner, dass durch Ueberimpfung von einer an Variola vaccina erkrankten Kuh auf den Menschen dieselbe Immunität gegen die Pocken erzielt werden könne, wie bei Leuten, welche die Variola selbst durchgemacht hätten. Aber erst der neuesten Zeit war es vorbehalten, durch die Kenntnis der Krankheitserreger einen Einblick in die Wirksamkeit des Organismus im Kampfe gegen die Mikrobien zu gewinnen und die sich dabei abspielenden Vorgänge genauer verfolgen und verstehen zu können.

Pfeiffer und Kolle[6]) zeigen durch Versuche an Tieren bei Choleravibrionen und Typhusbazillen die Entstehung der Immunität auf folgendem Wege. Es wurde einer Anzahl von Meerschweinchen eine

Dosis minime letalis eingespritzt, sodass in der Folge zwar sämtliche mehr oder weniger erkrankten, jedoch alle genasen. Sodann wurde andern Meerschweinchen eine grössere Dosis Bazillen oder Vibrionen infiziert, einem Teil davon noch Blutserum der genesenen Tiere. Es zeigte sich nun, dass die Versuchstiere, denen nur Bazillen eingespritzt waren, rasch zu Grunde gingen, während die andern nur leichte oder gar keine Anfälle erlitten. Die Autopsie ergab, dass die an den Infektionserregern zu Grunde gegangenen Meerschweinchen eine reichliche Menge Eiter und unzählige Bazillen im Peritoneum hatten, während mit den Mikrobien in der Bauchhöhle der genesenen ganz charakteristische Veränderungen vorgegangen waren.

In beiden Fällen wurde mikroskopisch zuerst eine Vermehrung der Bazillen konstatiert; während diese bei den nur mit Bazillen infizierten Meerschweinchen stetig fortschritt, ging sie bei den andern zurück. Dabei wurden in letzterem Falle die Bazillen immer dünner, zerfielen in Krümmel; bei ganz grossen Dosen entstanden aufgequollene, kugelige Gebilde, welche sich bald auflösten.

Es war also ein unverkennbarer Einfluss des Serums der genesenen Tiere auf den Krankheitsverlauf zu konstatieren und zwar ist dieser Einfluss, wie die weiteren Versuche der genannten Forscher ergaben, ein spezifischer, indem in höhern Verdünnungsgraden nur bei denselben Mikroorganismen diese Wirkung zu erzielen sei. An Bacteriumcoli gingen z. B. die Tiere, auch wenn sehr grosse Dosen von Typhusrekonvaleszentenserum infiziert wurden, stets zu Grunde.

Diese nach dem Vorgange C. Fränkels[12]) „lysogene“ genannte Wirkung des Rekonvaleszentenserums wurde von Pfeiffer und Kolle auch ausserhalb des Körpers im Reagenzglase geprüft. Diese Versuche fielen aber immer negativ aus und sie kamen deshalb zu dem Resultate, dass die im Blutserum von Cholera- oder Typhusrekonvaleszenten präformierten Substanzen nur durch den Kontakt mit dem lebenden Körper imstande seien, ihre Wirkung zu entfalten.

In dieser Form würde dieser sogenannten Pfeifferschen Reaktion keine allzugrosse klinische Bedeutung beigelegt werden können, da man in zweifelhaften Fällen nur bei Cholera- und Typhusrekonvaleszenten und zwar nur durch die oben geschilderten Versuche an lebenden Tieren eine nachträgliche Differentialdiagnose hätte entscheiden können: Es blieb denn auch nicht bei diesen Versuchen, anderer Forscher gingen auf dem einmal eingeschlagenen Wege weiter.

So fanden schon Metschnikoff und Bordet, dass allein die aus dem Peritoneum von Typhusrekonvaleszenten entnommene Lymphe genüge, um die lysogene Wirkung auf Typhusbazillen zu erzielen; sie legten aber dieser Entscheidung keinen besonderen Wert bei.

Von praktischer Bedeutung sind die Arbeiten Iwánoffs und Issaefs[8]), die beweisen, das schon das Blutserum von Rekonvaleszenten allein imstande sei, die Pfeiffersche Reaktion hervorzubringen. Sie stellen ihre Versuche mit dem Vibrio Iwánoff bei normalen und mit diesem Vibrio immunisierten Meerschweinchen an und kommen zu dem Resultate, dass das Blut von sorgfältig gegen Vibrio Iwánoff immunisierten Tieren in vitro sehr stark ausgesprochene bakterizide Eigenschaften hat. Der Vibrio geht, auch

wenn er in sehr grossen Mengen in das Serum eingesät wird, rasch zu Grunde, er wird aufgelöst.

Die Anschauung, als ob die Pfeiffersche Reaktion der charakteristische Ausdruck der Immunserumwirkung sei, findet jedoch keine allseitige Zustimmung. So führen Gruber[7]) und Durham diese lysogene Wirkung auf eine gesteigerte bakterizide Fähigkeit der Alexine zurück. Denn einmal würde durch ganz frische Peritoneallymphe oder durch frisches Blutserum von normalen Meerschweinchen zu gleichen Teilen mit der gleichen Aufschwemmung vollvirulenter Culturen bei 37° je nach Grösse der Virulenz eine mehr oder weniger starke Kügelchenbildung der Bazillen erzielt; dann aber höre ferner bei Erhitzen auf 60° die lysogene Wirkung ebenso prompt auf, wie die Schutzwirkung der Alexine. Füge man alsdann wiederum einige Tropfen Serum oder Lymphe zu, so tritt die Reaktion wieder ein, ein Beweis dafür, dass es sich hierbei um Substanzen handele, die schon präformiert im Blute seien und nicht erst im Krankheitsverlauf entstanden seien.

Gruber hält als charakteristisches Zeichen für die Wirkung des Immunserum die Häufchenbildung der Bazillen, die Agglutination. Versetzt man nach seiner Beobachtung eine bestimmte Bouillonkultur mit einer Quantität von entsprechendem Immunserum, so sieht man durch das Mikroskop, wie sich die Bazillen bald zu Knäuel ansammeln und nicht mehr bewegen. Gruber erklärt dies Phänomen so, dass durch gewisse Stoffe im Immunserum, die er Glabrifizine nennt, die Hüllenmembran der Bazillen aufquellen, diese selbst klebrig werden und aneinander hängen bleiben. Durch diese aufgequollene Membrane hindurch könnten dann die Alexine intensiver auf das Plasma der Infektions-

erreger einwirken. Diese Wirkung sei eine spezifische, indem sie um so grösser sei, je näher die betreffende Bazillenart verwandt ist mit den Mikrobien, gegen welche das Immunserum im Verlaufe einer Infektionskrankheit entstanden sei. Diese Glabrifizine Grubers sollen gänzlich verschieden sein von den Substanzen, welche die Pfeiffersche Reaktion zustande bringen; denn das auf 60 ° Grad erhitzte und so seiner bakteriziden Wirkung, sowohl der Alexine sowie auch der lysogenen, völlig beraubte Serum, zeige noch diese oben geschilderte Agglutinationsfähigkeit.

Was die Herkunft der Glabrifizine angeht, so ist Gruber der Ansicht, dass sie nicht aus dem Organismus stammen, sondern aus den Bakterienkörpern. Denn erstens findet er es für sehr unwahrscheinlich, dass der Organismus auf jede spezielle Bakterienart auch mit einem spezifischen Antikörper zu reagieren vermöge, während sich dies bei der Herkunft der Antikörper von den Bazillen leicht erklären lasse. Dann findet er, dass die Maximalmenge der Antikörper, welche im Blute vorhanden sein können, völlig abhängig sei von der Menge der Bakterienleiber, welche bei der Immunisierung dem Organismus beigebracht worden sei.

Die Frage über die Bedeutung der Pfeifferschen Reaktion und der Glabrifizine Grubers für die Immunisierung ist bis auf den heutigen Tag noch nicht entschieden, jedoch kann über das Vorhandensein der immunisierenden Substanzen im Blute kein Zweifel mehr herrschen. Praktischen Wert haben die Arbeiten auf diesem Gebiete in der Weise erzielt, dass erstens versucht wurde, mit Hülfe der beiderseitigen Forschungsergebnisse Differentialdiagnosen zwischen verwandten Bakterienarten zu entscheiden, ferner bei Rekonvales-

zenten nachträglich Typhus oder Cholera zu diagnostizieren.

Widals[19]) Verdienst ist es, die bis dahin erzielten Resultate klinisch verwertet zu haben, speziell den Versuch gemacht zu haben, mit Hülfe derselben die Frühdiagnose Typhus zu sichern.

Die Idee der Widal'schen Serodiagnostik fusst im Grossen und Ganzen auf den bahnbrechenden Arbeiten Buchners, Pfeiffers, Grubers u. a. Wenn diese Forscher nachweisen, dass das Serum künstlich immunisierter Tiere spezifische Wirkung auf die Krankheitserreger ausübte, die in vollständiger Vernichtung derselben bestände, so zogen Chanternesse und Widal die Folgerung daraus, dass auch im Blute Typhuskranker, „selbst vor der Heilung" therapeutische Eigenschaften vorhanden seien.

Widal geht dann noch einen Schritt weiter und will zeigen, wie sogar im Anfangsstadium der Typhusinfektion das Serum die Eberth'schen Bazillen in vitro zu agglutinieren vermöge, und auf diese Eigenschaft des Blutes baut er seine Serodiagnostik auf. Er entnahm auf sterilem Wege Blut aus einer Vene und fügte von dem Serum desselben einige Tropfen zu einer Typhusbouillon und zwar in dem Verhältnis von 1 : 10 bis 1 : 15. Diese Mischung wurde in einen Brütofen von 37 Grad gesetzt und nach vierundzwanzig Stunden wieder herausgenommen. Es zeigte sich dann, dass die anfangs gleichmässige Trübung im Reagenzgläschen verschwunden war. Unten am Boden setzten sich Flocken an, sonst war die Bouillon klar und durchsichtig. Die Mikroorganismen waren getötet und gesunken. Versuche mit Normalserum und Blut anderer fieberhaften Krankheiten zeigten nach Widals Bericht keine Veränderung der Typhusbouillon.

Neben diesem makroskopischen Verfahren wandte Widal zur Kontrolle auch die mikroskopische Beobachtung dieser Vorgänge an und fand, dass unter obigen Bedingungen die lebhaft sich bewegenden Typhusbazillen plötzlich in Ruhe verharrten und in Knäuel zusammenklebten.

Widals Serodiagnostik wurde bald in Frankreich angewandt und fand dort durchweg allgemeine Anerkennung. Erst als Ende des vorigen Jahres auch in Deutschland Versuche in dieser Hinsicht angestellt wurden, erhoben sich Stimmen, welche die Sicherheit dieser Methode in Zweifel zogen. Man glaubte zu bemerken, wie sowohl mit gesundem Blute wie auch mit solchem anderer fieberhaften Erkrankungen eine positive Widal'sche Reaktion zu erzielen sei.

So berichtet Jez in der Wiener Medizinischen Wochenschrift 1887, wie bei einer zweifellosen, durch Autopsie bestätigten, Meningitis tuberculosa das Serum agglutinierende Eigenschaften gezeigt habe, und Scheffers[9]) fand dasselbe bei einem Vitium cordis und einer Tuberculose an Patienten, welche nie einen Typhus durchgemacht haben wollten. Diesen Erscheinungen, welche die Widal'sche Serodiagnostik zwecklos zu machen scheinen, darf man nicht allzuviel Gewicht beilegen.

Thatsache ist, dass die Reaktion in der Weise, wie sie von Widal selbst angegeben ist, wohl kaum ihren Zweck erreichen wird. Dies hat aber seinen Grund weniger in der Idee als in der Technik seiner Theorie. Erst die Aufsätze Sterns[10]) „Ueber Fehlerquellen der Serodiagnostik" und C. Fränkels[12]) „Ueber den Wert der Widal'schen Probe zur Erkennung des typhus abdominalis" geben in dieser Richtung bemerkenswerte Aufschlüsse, und an der Hand dieser

Arbeiten will auch Verfasser seine Untersuchungen anstellen.

Was vor allem die Untersuchung selbst angeht, so gab schon Widal ein doppeltes Verfahren an, ein makroskopisches und ein mikroskopisches. Widal hielt ersteres für das zweckmässigste und wollte die mikroskopische Untersuchung mehr zur Kontrolle angewandt wissen. In Deutschland ist man in Bezug darauf etwas anderer Meinung. In den veröffentlichten Untersuchungen über die Serodiagnostik finde ich, dass nur von zwei Seiten ausschliesslich das makroskopische Verfahren bevorzugt wurde, von Scheffers[9]) und Breuer[11]). Bei letzterem darf aber kein Gewicht darauf gelegt werden, da er wegen einer Lücke im Bericht der Semaine médicale keine Kenntnis von der mikroskopischen Methode erhalten hatte.

Du Mesnil de Rochemont[14]) wendet beide Verfahren gleichmässig an, fand aber einmal in einem wie er angiebt, nicht typhösen Falle, dass die mikroskopische Untersuchung sogar bei 1 : 30 positiv, bei 1 : 40 zweifelhaft ausfiel, während makroskopisch bei 1 : 10 kein Resultat zu erzielen war. Diese Thatsache ist allerdings unerklärlich und man muss sich da fragen, wie kann es zugehen, dass trotz mehrfacher Untersuchung ein und dasselbe Serum zu gleicher Zeit einmal agglutinierende Kraft haben soll, ein anderes Mal nicht? Vielleicht lagen doch die Mängel auf Seite des makroskopischen Verfahrens.

Wenn dagegen Scheffers die Zuverlässigkeit der mikroskopischen Untersuchung überhaupt in Zweifel ziehen zu müssen glaubt, so beweist die Litteratur über diesen Punkt gerade das Gegenteil. Stern sagt in seinem oben zitierten Aufsatze: „von vornherein ist es selbstverständlich, dass die makroskopische Reaktion

lediglich auf eine Summation derjenigen Vorgänge beruht, die wir mikroskopisch verfolgen können, und dass sie daher weniger empfindlich sein muss, wie die mikroskopische.

Auch C. Fränkel hat den Eindruck gewonnen, „dass das mikroskopische Verhalten die feinste Form der Reaktion darstellt und unter Umständen noch Reste der Agglutination der Serumwirkung erkennen lässt, die der Beobachtung im Reagenzglase entgehen."

Wegen der Vorteile, welche das mikroskopische Verfahren mit sich bringt, wurde auch in der Bonner Medizinischen Klinik die Methode im hängenden Tropfen angewandt. Einmal, weil man mit der mikroskopischen Untersuchung viel schneller zum Ziele kam als mit der makroskopischen, was doch auch ein nicht zu unterschätzender Vorteil ist, dann aber besonders aus Sicherheitsgründen.

Das Einwirken des Serums auf die Typhusbazillen kann von Anfang an bis zum Schlusse genau beobachtet werden, während bei der makroskopischen Untersuchung nach den von Widal vorgeschriebenen 24 Stunden manchmal sehr zweifelhafte Erscheinungen zu Tage traten.

So berichten Breuer[11]) und Stern[10]), dass in einzelnen Fällen Serum-Kulturmischungen, die sich nach einigen Stunden merklich geklärt hatten, nach 24 Stunden wieder trübe geworden waren. Nach Stern soll dies damit zusammenhängen, dass der Ausfall der makroskopischen Reaktion noch von einer Reihe variabler Faktoren abhänge, die von der agglutinierenden Wirkung des Blutserums ganz unabhängig sind, von der Wachstumsenergie der benutzten Kultur, der Qualität des verwendeten Bouillon und der bakteriziden Wirkung des Serums.

Ferner spricht Breuer von sogenannten Pseudoreaktionen, Scheintrübungen, bei welchen anstatt flockiger Niederschläge eine körnige Trübung entsteht. Er glaubt dies mit dem Vorhandensein von Bacterium coli erklären zu müssen. Alle diese Erscheinungen, welche geeignet sind, die Beobachtungen schwankend und unsicher zu machen, können vermieden werden durch eine mustergültige mikroskopische Untersuchung, wie sie von Fränkel und Stern angegeben wird. Schliesslich konnte Stern nachweisen, wie bei feinern Verdünnungen das makroskopische Verfahren negativ ausfiel, während das darauf angewandte mikroskopische ein positives Resultat ergab.

Ausser dieser mehr technischen Frage kommen noch weit entscheidendere Punkte bei Prüfung der Serumreaktion in Betracht. Vor allem das Verhältnis der Serummenge zur Typhusbouillon, dann die Virulenz der Bazillen, endlich die Dauer der Beobachtung und die Temperatur, unter welcher letztere angestellt werden soll.

Wie schon oben bemerkt wurde, setzte Widal bei seinen ersten Versuchen acht Tropfen Serum zu vier ccm Typhusbouillon, eine Mischung, welche dem Verhältnis von 1 : 10 bis 1 : 15 entspricht. Die nachfolgenden Versuche von Fränkel, Stern, Haedke u. a. ergaben jedoch, dass ein derartiges Mischungsverhältnis nicht richtig sein konnte.

So fand Stern bei ungefähr siebenzig Patienten, die nachweisslich nie einen Typhus durchgemacht hatten, zwanzigmal eine Reaktion von 1 : 10, fünfmal eine solche von 1 : 20, und zweimal sah er sogar bei dreissigfacher Verdünnung in Spuren einen positiven Ausfall.

Auch Haedke[13]) berichtet, dass allerdings in den meisten Fällen bei nichttyphösen Erkrankungen ein schönes, eindeutiges Resultat eingetreten sei, doch habe es nicht an solchen Fällen gefehlt, wo „eine gewisse Neigung zur Häufchenbildung sowie eine Beschränkung der Beweglichkeit unverkennbar gewesen sein.“ Ebenso sagt Ziemke[14]), dass unter den 28 Kontrollpatienten, welche er auf die Exaktheit der Widal-schen Probe untersuchte, in zweiundzwanzig Fällen bei makroskopischem Verfahren ein negatives Resultat erzielt worden sei, während bei mikroskopischer Beobachtung nach einer viertel bis halben Stunde bei wenigen von diesen noch paralysierende Erscheinungen zu Tage traten. Unter den übrigen sechs Fällen fand er noch in dem Verhältnis von 1 : 20 einen deutlichen Einfluss des Serums auf die Typhusbazillen und folgert natürlich daraus, dass auch mit dem Serum nicht typhöser Kranken die Widal'sche Probe zustande kommen könne.

Aehnlich berichtet Kühnau[15]), der bei mehr als fünfzig Fällen teils Gesunder, teils nicht typhös Erkrankter Kontrollversuche anstellte. Bei einundvierzig fand er eine positive Reaktion in dem Verhältnis von 1 : 3 bis 1 : 5, in acht Fällen bei 1 : 10 bis 1 : 20, vier Patienten sollen sogar noch auf ein Mischungsverhältnis von 1 : 30 reagiert haben.

Sicherlich sind auch die von Jez und Scheffers angegebenen Resultate, wo einmal bei Meningitis tuberculosa, ein andermal bei Tuberculose und Vitium cordis die Probe positiv ausfiel, auf Rechnung der von Widal angegebenen Verhältnisse von Serum zur Typhusbouillon zu setzen.

Diese Fälle können aber in keiner Weise, wie es bei oberflächlicher Betrachtung den Anschein hat, die Widal'sche Theorie erschüttern. Wir müssen nur an-

nehmen, dass Widal viel zu niedrige Mischungsverhältnisse angegeben hat. Auch in diesem Punkte haben die Arbeiten Sterns u. a. Klarheit verschafft.

Stern sagt: „Es giebt Blutsera von nicht Typhuskranken, die ebenfalls eine deutliche agglutinierende Wirkung auf Typhusbazillen ausüben und zwar in manchen Fällen noch in solchen Verdünnungen, dass dadurch, wenn man sich an die ursprünglichen Vorschriften Widals hält, Täuschungen veranlasst werden können."

Wir wir wissen, besitzt das Blut normaler Menschen bakterizide Fähigkeiten, welche bei jedem Individuum verschieden stark sind. Schon Pfeiffer und Kolle[6]) zeigen an ihren Versuchen mit Meerschweinchen, denen eine Dosis Bazillen injiziert wurde, welche die Dosis minime letalis bedeutend übersteigt, dass die Tiere, welchen zugleich mit den Bazillen eine gewisse Quantität Normalserum vom Menschen eingespritzt wurde, die Infektion überstanden, die andern dagegen rasch zu Grunde gingen. Sie schliessen daraus, dass auch Normalserum auf die Thätigkeit der Mikroorganismen von grosser Bedeutung sei, doch sei dasselbe gegenüber dem speziellen Krankheitsserum quantitativ und qualitativ verschieden. Denn einmal ist die Wirkung des erstern bedeutend schwächer, ferner wirkt Normalserum in dieser Form auf mancherlei fieberhafte Erkrankungen, während Rekonvaleszentenserum noch in feineren Verdünnungen nur spezifische Bedeutung hat.

Von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet finden die scheinbar widersprechenden Erfolge der Widalschen Serodiagnostik ihre einfache Erklärung. Es kommt nämlich darauf an, die Grenzwerte festzusetzen, wo Normalserum unbedingt seine paralysierende und

agglutinierende Wirkung auf die Bazillen verliert, wo hingegen das spezifische Krankheitsserum dieselbe noch beibehält. Die Hunderte von Versuchen, die in dieser Hinsicht angestellt wurden, müssen uns auch hierauf Antwort geben.

C. Fränkel findet, dass die bakterienfeindlichen Kräfte des Typhusserums sich noch geltend machen in einer Verdünnung von 1 : 100 und 1 : 200 bis 1 : 1000 und 1 : 5000; Widal fand sogar einmal bei einem Mischungsverhältnis von 1 : 12000 ein positives Resultat. Solche Zahlenverhältnisse können natürlich bei der Wirkung des Normalserums auf Typhusbazillen nicht in Betracht kommen. Allein, wie wir gesehen haben, übersteigt letzteres doch in seiner Wirkung die Grenzen der von Widal angegebenen Mischung um ein Bedeutendes. Du Mesnil de Rochemont[17]) hält deshalb nicht einmal bei einer Verdünnung von 1 : 20 ein positives Resultat für beweisend. Stern und Fränkel gehen noch weiter. Stern fand immer bei seinen Versuchen, dass die agglutinierende Kraft des Typhusserums bei zweistündiger Beobachtungszeit grösser als 1 : 50, nie darunter, weshalb er behäuptet, dass alles, was darunter sei, zwischen 1 : 30 und 1 : 40, ein zweifelhaftes, kein positives Resultat ergebe.

C. Fränkel sagt: „Tritt die Agglutinierung noch in dem Gemisch von 1 : 50 ein, so stelle ich die Diagnose Typhus."

Wir sehen also, wie entscheidend diese Mischungsfrage ist, wie sie sogar als Angelpunkt der Serodiagnostik bezeichnet werden darf; denn unter Beobachtung dieser Fehlerquelle werden die heutigen Untersuchungen ein ganz anderes Resultat ergeben müssen als die bisherigen.

Eine wichtige Rolle bei exakter Anwendung der Widal'schen Serumprobe spielt ferner die Virulenz der Bakterien und die Konzentration ihrer Aufschwemmung. Die Virulenz ist gleichbedeutend mit der Produktionskraft der Spaltpilze im Kampfe mit dem menschlichen Organismus und zeigt sich äusserlich in lebhaften, stetigen Bewegungen und in einer starken Wachstumsenergie. Um die Virulenz der Bakterien zu erhalten, muss man immer für gute Nährstoffe sorgen und dies erzielt man am einfachsten dadurch, dass man in gewissen Zeiträumen, in ungefähr vier Wochen, die Kultur auf einen frischen Nährboden überimpft. Alte Kulturen, die längere Zeit auf demselben Nährboden sich befinden, büssen infolge der von ihnen selbst produzierten Giftstoffe immer mehr an Lebenskraft ein und gehen schliesslich zu Grunde. Natürlich wird also auch ein und dasselbe Serum verschieden reagieren auf frische, virulente oder auf alte, abgeschwächte Kulturen.

Die zur Serumprobe nötigen Typhusbazillen werden von einer virulenten Kultur genommen, in die nötige Anzahl mit steriler Bouillon gefüllte Reagenzgläser geimpft und dann einige Zeit lang in einen Brütofen von 37 ° gesetzt. Es fragt sich, wie viele Stunden die Bazillen in dem Brütofen bleiben dürfen, um sich hinreichend zu vermehren und ihre Virulenz beibehalten zu können.

Kühnau[15]) benutzte stets 15stündige Kulturen und stützt sich dabei auf die Untersuchungen Gotschlichs und Weigangs, die für Cholera- und verwandte Vibrionen nachwiesen, dass bereits am zweiten Tage ein rapides Absterben der Keime eintrat, und ein gleiches liess sich durch Plattenzählung bei Typhusbazillen konstatieren. Ebenso verwandte auch Haedke[13]) nur fünfzehnstündige Bouillonkulturen.

C. Fränkel[12]) schreibt hierüber folgendes: „Was zunächt die Auswahl der für das Verfahren geeigneten Kulturen betrifft, so haben sich mir wie Du Mesnil de Rochemont für die mikroskopische Untersuchung ganz junge 6–8stündige Kulturen bei 37 ° Brutwärme am besten bewährt.“ Als geradezu fabelhaft bezeichnet er sodann die Benutzung von mehr als 24stündigen Bouillonkulturen.

Aehnlicher Ansicht sind Stern und andere Autoren. Wir sehen also, von welcher Wichtigkeit auch diese Frage ist, und wie sie unter Umständen sogar entscheidend für einen positiven oder negativen Ausfall der Probe sein kann. Endlich kommen noch zwei Punkte in Betracht, nämlich die Dauer der Beobachtung und die Bestimmung der Temperatur, bei welcher die Untersuchung angestellt werden soll.

Was die erste Frage angeht, so finde ich in dem vorliegenden Aufsatze Widals nichts darüber erwähnt; man erkannte erst ihre Bedeutung nach den vielen Versuchen, die man zur Fixierung der Fehlerquellen der Serodiagnostik angestellt hat.

Es ist leicht erklärlich, dass die Intensität der Reaktion nicht immer die gleiche sein kann, sie muss von manchen Faktoren abhängen, z. B. von der Stärke der Infektion oder der bakteriziden Fähigkeit des individuellen Organismus etc. Wenn C. Fränkel in seinen Untersuchungen manchmal von blitzartigen Wirkungen spricht, wo auf Zusatz von Serum Typhuskranker mit einem Schlage die Beweglichkeit der Bazillen aufhört, so wird in diesen Fällen eben die Widerstandskraft der Mikrobien gegenüber dem Serum nahe an Null gewesen sein. Nicht immer wird das aber so sein. Man kann sich vorstellen, wie besonders bei starken Verdünnungen die beiden entgegen-

gesetzten Kräfte lange miteinander ringen müssen, ehe die bakterizide Kraft des Serums die Oberhand gewonnen hat. Ohne Feststellung der Zeitdauer muss es bei den Untersuchungen zu Unklarheiten kommen. So berichtet denn auch Ziemke[14]), wie er bei nicht typhösen Kranken makroskopisch immer unzweifelhaft negative Resultate erzielt habe, wie aber in manchen Fällen $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunde nach dem Serumzusatz mikroskopisch ähnliche Veränderungen wie nach Zusatz von Typhusserum, Beeinträchtigung der Beweglichkeit und Häufchenbildung der Bazillen, beobachtet werden konnte. Wir schliessen daraus, dass, ganz abgesehen von dem Grad der Verdünnung und den damit zusammenhängenden Folgerungen, erstens, wie schon früher berichtet wurde, die mikroskopische Beobachtung genauere Resultate giebt als die makroskopische und ferner, dass in den vorliegenden Fällen das Blutserum $^1/_2$ Stunde einwirken musste, ehe es zur Geltung kam.

Haedke[13]) meint inbezug auf die Dauer der Untersuchung, dass man mit grösster Wahrscheinlichkeit andersartige Erkrankungen annehmen muss, wenn nach Ablauf einer halben Stunde gar kein Einfluss auf Form und Beweglichkeit der Typhusbazillen eingetreten ist. Doch scheint auch diese Zeitlänge für die Beobachtung nicht hinreichend zu sein.

Fränkel[12]) lässt erst das für ein positives Resultat gelten, wenn die Stäbchen sofort oder nach Verlauf von 1—2 Stunden unbeweglich werden und sich zusammenballen, und Stern endlich setzt die Zeit der Untersuchung endgiltig auf zwei Stunden fest.

Wir kommen jetzt zum letzten Punkte der Fehlerquellen, nämlich der Festsetzung der Temperatur, bei welcher die Beobachtung angestellt werden soll. Diese Frage hat keine entscheidende Bedeutung, es handelt

sich nur um Beschleunigung oder Verlangsamung des Eintretens der Reaktion. Die meisten Autoren stimmen darüber überein, dass die Mischung von Kultur und Serum in einem Brütofen von 37 ° eingesetzt werde, da bei Zimmertemperatur die Wirkung des Serums merklich langsamer vor sich gehe.

Am Schlusse des theoretischen Teiles dieser Arbeit sehen wir, dass eine ganze Reihe von Veränderungen an dem ursprünglichen, von Widal angegebenen Verfahren vorgenommen worden sind, Veränderungen, die den Zweck haben, die Lehre von der Serodiagnostik genauer zu präzisieren und ihre Resultate zu verbessern.

Bevor ich nun über die praktischen Untersuchungen berichte, die vom Verfasser angestellt wurden, will ich kurz erwähnen, welches Verfahren hierbei in der Bonner Medizinischen Klinik angewandt wurde.

Das Blut wurde dem Patienten mittelst eines Lanzettstiches aus der vorher sorgfältig desinfizierten Fingerkuppe entnommen, wodurch immer eine hinreichende Menge zu Tage gefördert wurde. Dasselbe wurde alsdann in einem sterilisierten Doppelschälchen aufgefangen und letzteres schräg hingestellt, wobei sich in kurzer Zeit klares Serum absetzte. Die Bouillon wurde mit einer virulenten Typhuskultur, die ungefähr alle drei Wochen auf frischen Nährboden überpflanzt wurde, geimpft und blieb 7—8 Stunden im Brütofen von 37 °. Nach Verlauf dieser Zeit wurde ein Controllpräparat aus dieser Bouillonkultur aufgestellt, einerseits, um den Beweglichkeitsgrad und die Anzahl der Bazillen zu konstatieren, anderseits um den Unterschied zwischen unbeeinflusster und mit Serum vermischter Typhusbouillon besser vergleichen zu können.

Nun wurden drei Mischungsverhältnisse angesetzt, 1 : 1, 1 : 10 und 1 : 25 oder 1 : 30; das erstere, um zu

beobachten, wie sich gleiche Teile Serum und Typhusbacillen zu einander verhalten, das zweite, weil Widal in seinem ersten Berichte dieses Verhältnis als entscheidend angegeben hatte, das dritte endlich, um einem von C. Fränkel und Du Mesnil de Rochemont angegebenen Grenzverhältnis nahe zu kommen. War bei letzterer Mischung die Reaktion positiv, so fuhr man natürlich mit den Verdünnungen fort. Diese drei Proben wurden in halbstündiger Dauer beständig beobachtet, nach ungefähr zwei Stunden wurden die Untersuchungen erneuert und die dabei erzielten Resultate sofort aufgezeichnet. Die Beobachtung selbst fand nach der Methode im hängenden Tropfen statt, die ja, wie oben gesagt wurde, von den meisten Autoren bevorzugt wird.

Es kamen Fälle von Phthisis pulmonum und laryngis, Rheumatismus articulorum acutus, Diphtherie, Enteritis catarrhalis, Typhlitis, Pneumonia, Pleuritis, Typhus zur Untersuchung. Von besonderm Interesse waren die Untersuchungen bei solchen Patienten, welche früher einmal einen Typhus durchgemacht hatten, ferner zweier typhusverdächtiger Kranken und endlich eines sicheren Falles von typhus abdominalis. In dieser Reihenfolge will Verfasser auch der Uebersicht wegen die Ergebnisse der Untersuchung folgen lassen und zwar, wo keine besondern Unterschiede vorlagen, direkt die nach zweistündiger Beobachtung erzielten Resultate.

H. Phthisis pulmonum et laryngis. 1 : 1, die Bacillen waren meistens unbeweglich. 1 : 10 und 1 : 30, lebhafte Bewegung, das Serum ganz ohne Einfluss. Resultat: negativ.

Th. Phthisis pulmonum. 1 : 1, ein grosser Teil der Bacillen verharrt in Ruhe, ein Teil bewegt sich noch. 1 : 10 und 1 : 30, das Serum ohne Einfluss. Resultat: negativ.

L. Phihisis pulmonum, die Temperatur andauernd febril. 1 : 1, Häufchenbildung. 1 : 10 und 1 : 30, ohne Einfluss. Resultat: negativ.

B. Das Punktionsblut stammte aus einem tuberkulösen Abzess im Becken. 1 : 1, Knäuelbildung, nur sehr wenige Bacillen zeigen noch geringe Beweglichkeit. 1 : 10 und 1 : 30, lebhafte Bewegung, das Serum ohne Einfluss. Resultat: negativ.

H. Phthisis laryngis. 1 : 1, teilweise Knäuelbildung, sonst die Bacillen sehr lebhaft. 1 : 10 und 1 : 25, das Serum ohne Einfluss. Resultat: negativ.

M. Phthisis pulmonum. Temperatur andauernd febril. 1 : 1, typische Agglutination. 1 : 10 und 1 : 25, ganz ohne Einfluss. Resultat: negativ.

F. Phthisis pulmonum. 1 : 1, teilweise Knäuelbildung, teilweise herabgesetzte Beweglichkeit der Bacillen. 1 : 10 und 1 : 25, ohne Einfluss. Resultat: negativ.

H. Pleuritis exudativa. 1 : 1, die Beweglichkeit total aufgehoben, teilweise Knäuellildung. 1 : 10 und 1 : 30, ohne Einfluss. Resultat: negativ.

B. Pneumonia und Pleuritis, Temp. 39,4. 1 : 1, rasch eintretende Knäuelbildung. 1 : 10 und 1 : 25, ganz ohne Einfluss. Resultat: negativ.

I. Rheumatismus articulorum acutus. 1 : 1, teilweise Knäuelbildung. 1 : 10, hier und da Knäuel. 1 : 30, ohne Einfluss. Resultat: negativ.

E. Patientin hatte eine Diphterie überstanden, sie litt noch an postdiphtherischen Lähmungen. Zur Zeit der Blutuntersuchung war eine Cerebrospinalmeningitis eingetreten. 1 : 1, während der ersten 10 Minuten trat Knäuelbildung ein. 1 : 10 und 1 : 30, ohne Einfluss. Resultat: negativ.

W. Enteritis. 1 : 1, typische Agglutination sofort nach Zusatz des Serums. 1 : 10 und 1 : 30, ohne Einfluss. Resultat: negativ.

H. Typhlitis. In der halbstündigen Beobachtung zeigen 1 : 1 sofort Knäuelbildung. 1 : 10, die anfangs lebhafte Bewegung der Bazillen war in kurzer Zeit merklich herabgesetzt, verschiedene Knäuel waren bemerkbar. 1 : 30, lebhafte Bewegung der Bazillen. Nach zwei Stunden zeigte sich bei 1 : 10 und 1 : 30 gar kein Einfluss des Serums. Resultat: negativ.

Es folgen nun drei Versuche mit Patienten, die vor Jahren einen Typhus durchgemacht hatten.

St. Phthisis pulmonum; hat vor circa 25 Jahren an Typhus gelitten. Es zeigte sich bei halbstündiger Beobachtung folgendes: 1 : 1, totale Knäuelbildung. 1 : 10, lebhafte Bewegung, vereinzelte Knäuel. 1 : 30, dasselbe. Nach zwei Stunden war 1 : 10 meistens lebhafte Bewegung vorhanden, hier und da Andeutungen von Knäuelbildung. 1 : 30 ohne Einwirkung. Resultat: negativ.

Z. Patientin, die augenblicklich an Myelitis leidet, hat vor ungefähr 30 Jahren einen Typhus durchgemacht. Es zeigte sich bei 1 : 1 stark herabgesetzte Bewegung der Bazillen. 1 : 10 und 1 : 25 ohne jeden Einfluss. Resultat: negativ.

Sch., zur Zeit der Blutuntersuchung völlig gesund, hatte vor 12 Jahren einen Typhus überstanden, 1 : 1; es trat Knäuelbildung ein, 1 : 10 und 1 : 30 ohne jeden Einfluss. Resultat: negativ.

Bei den zwei folgenden Fällen handelte es sich um typhusverdächtige Kranke. Es wurden hierbei wiederholt Untersuchungen angestellt.

W., 8 Jahre alt. Der Patient kam am 22. V. dieses Jahres in die hiesige medizinische Klinik. Das

Sensorium war benommen, Temperatur 38,4° Am Abdomen war eine Anzahl runder, etwas erhabener, kaum vermehrte Resistenz darbietender Stellen, die auf Fingerdruck verschwanden und schnell zurückkehrten. Die Milz stand in der Axillarlinie, blos ganz wenig vom Rippenbogen weg, war deutlich palpabel und reichte vorne bis an den Rippenbogen; die Zunge war an der Spitze und am Rande frei, sonst belegt. Der Stuhl meistens (breiig) dünn. Es waren also Anzeichen für Typhus vorhanden. Die Widal'sche Reaktion ergab folgendes: 1:1, Knäuelbildung vorherrschend, wenige vereinzelte Bazillen zeigten nur schwache Eigenbewegung. 1:10 und 1:30 kein Einfluss bemerkbar. Am 27. V. die roseolenverdächtigen Flecken waren fort, die Milz noch palpabel. 1:1; teilweise lebhafte Bewegung, auch Knäuelbildung. 1:10 und 1:30 ohne Einfluss. 11. VI. Patient anscheinend gesund, Temp. 36, 8° 1:1 völlige Agglutination. 1:10 und 1:25 ohne jeden Einfluss. Resultat: negativ. Wenige Tage nach der Aufnahme des Patienten waren denn auch fast sämtliche typhusverdächtige Symtome verschwunden; es handelte sich um einen Darmkatarrh.

V. d. H. Patientin lag in der Frauenklinik und litt an einem Puerperalen Exudat; als nun plötzlich das Fieber stark zu steigen anfing, ferner der Stuhl blutig wurde, dachte man dort an das eventuelle Auftreten eines Typhus, um so mehr, als in dem Hause kürzlich ein Typhusfall vorgekommen war. Die Widal'sche Probe ergab am 11. V. in der ersten halben Stunde 1:1 und 1:5 herabgesetzte Beweglichkeit und Knäuelbildung der Bazillen. 1:15 die Beweglichkeit scheint noch herabgesetzt. 1:25 ohne Einfluss. Nach zwei Stunden war bei 1:15 herabgesetzte Eigenbewegung und Andeutung von Knäuelbildung. 1:25 und 1:50

ohne Einwirkung. Resultat: negativ. Am 15. V. 1:1, nach kurzer Zeit erfolgt Knäuelbildung. 1:10 und 1:25 ohne Einfluss. Resultat: negativ. Nach ein paar Tagen schwand das Fieber, und man erfuhr, dass diese typhusverdächtigen Erscheinungen auf andere Ursachen zurückzuführen waren.

Da es sich bei dem nun folgenden Falle um einen wirklichen Abdominaltyphus handelt mit positivem Ausfall der Serumprobe, so will ich über den Krankheitsverlauf und im Vergleich hiermit über die angestellten Untersuchungen etwas ausführlicher berichten.

D. Patientin, die 13 Jahre alt ist, kam am 3. V. 1897 in die hiesige Medizinische Klinik. Die Diagnose stützte sich auf folgende Symtome: Benommenheit, hohes Fieber, Roseolen, andauernd breiiger Stuhl, überall Rasselgeräusche auf der Lunge Zunge belegt; allerdings war keine Milzschwellung zu konstatieren.

Im Verlauf der Krankheit wurde verschiedentlich die Diazoreaktion gemacht, fiel aber manchmal schwach positiv, manchmal negativ aus, weshalb man gar kein Gewicht auf den Ausfall dieser Reaktion legen konnte. Die Widal'sche Reaktion zeigte folgendes:

Am 25. V. Temp. 39,5, Patientin benommen. 1:1, im Moment des Serumzusatzes trat sofort Knäuelbildung auf; 1:10, die Beweglichkeit nicht herabgesetzt, doch treten hier und da Knäuel auf; 1:25, lebhafte Bewegung der Bazillen, keine Knäuel. So die Beobachtung innerhalb einer halben Stunde; nach zwei Stunden zeigte sich bei 1:10, die Beweglichkeit der meisten Bazillen sehr herabgesetzt, lebhafte Knäuelbildung, immerhin zeigt eine Anzahl nach Eigenbewegung. 1:30. Bei einem Teil die Beweglichkeit herabgesetzt, Knäuelbildung, ein Teil bewegt sich noch lebhaft. Resultat negativ. 2. VI. Temp. 37,3, ungefähr am 40. Krank-

heitstage. Nach zwei Stunden sieht man bei 1 : 10 herabgesetzte Eigenbewegung und Knäuel. 1 : 30, die Bewegung der meisten lebhaft; doch konnten einige Knäuel beobachtet werden. 1 : 50, ohne Einfluss. Resultat: negativ. 10. VI. Temp. 36,2, beinahe der 50. Krankheitstag; die Probe ergab sofort nach Serumzusatz bei 1 : 15 ganz typhische Agglutination, 1 : 30; Knäuelbildung, die anderen Bazillen ohne Bewegung. 1 : 50 und 1 : 80; Knäuelbildung. Das Resultat muss als ein positives bezeichnet werden.

Fassen wir nun das Gesamtresultat noch einmal ins Auge, so sehen wir, dass abgesehen von dem Typhusfall kein einziges Mal die Widal'sche Reaktion positiv ausfiel, das sie vielmehr auch bei den typhusverdächtigen Patienten und bei solchen, die vor langen Jahren einmal Typhus überstanden hatten, sofort ein eindeutiges negatives Resultat ergab. Dies würde entschieden zu Gunsten der Widal'schen Serumprobe sprechen.

Was nun den Typhusfall selbst angeht, so müssen wir konstatieren, dass ein positives Resultat erst eintrat in der Zeit der Entfieberung, als der Höhepunkt der Krankheit bereits überschritten war. Allerdings waren auch schon bei den früheren Untersuchungen Erscheinungen zu Tage getreten, die durchaus von den sonstigen Controllversuchen abwichen. Trat doch schon bei einem Mischungsverhältnis von 1 : 30 nach zweistündiger Beobachtung Herabsetzung der Eigenbewegung und Knäuelbildung auf, ein Moment, welches sicher den Verdacht auf Typhus bestärken musste. Halten wir uns jedoch streng an die früher angegebenen Grenzwerte, so dürfen wir erst bei einem Mischungsverhältnis von 1 : 50 die Reaktion als positiv bezeichnen. In der Litteratur finde ich zwei Fälle verzeichnet,

(Kolle, Deutsche Mediz. Wochenschrift Nr. 9) wo die Reaktion erst am 16. bezw. 17. Fiebertage eintrat in einem Verhältnis von 1 : 40 bezw. 1 : 30, nachdem schon längst Typhusbazillen im Stuhl und Blut nachgewiesen waren. Jedoch sind diese Fälle vereinzelt und es kann ihnen deshalb nicht allzugrosse Bedeutung beigelegt werden. Anderseits wieder berichtet Ferrand in der Semaine Médicale von einem Patienten, bei dem die Widal'sche Probe positiv ausfiel, obwohl die Autopsie eine Sépsis konstatierte. Ebenso sah Bussenius (siehe C. Fränkel, Deutsche Mediz. Wochenschrift Nr. 16) einen Fall, wo die Serumprobe ein positives Resultat zeigte, während die Autopsie Endocarditis nachwies. Die Patientin hatte vor mehreren Jahren Typhus überstanden. Abgesehen von der Frage, ob bei diesen Proben auch die richtigen Grenzwerte eingehalten wurden, beweisen diese Fälle nur, dass ein besonderes Gewicht auf die Anamnese gelegt werden muss, wenn man bei ganz unsicheren Fällen ein positives Resultat erhält.

Ziehen wir nun aus den obigen und den von andern Seiten zahlreich angestellten Untersuchungen die Schlussfolgerung, so müssen wir sagen, das die Widal'sche Serumprobe, wenn sie auch nicht eine ideale Reaktion genannt werden darf, doch keineswegs als Hilfsmittel zur Bestimmung des Frühdiagnose Typhus zu unterschätzen ist, dass sie vielmehr die früher hierzu angewandten Reaktionen bei weitem übertrifft.

Litteratur.

1) Behring: „Die Blutserumtherapie zur Diphteriebehandlung.“ Berl. klin. Woch. 1894.
2) Buchner: „Ueber Bakteriengifte und Gegengifte.“ Münch. Mediz. Wochenschrift 1893.
3) Buchner: „Ueber die bakterienfeindlichen Substanzen und Wirkung des zellenfreien Blutserums.“ Centralbl. für Bakteriologie 1889.
4) M. Hahn: „Ueber die Beziehung der Leukocythen zur bakteriziden Wirkung d. Blutes.“ Archiv f. Hygiene, Heft 25.
5) S. Netschajeff: „Ueber d. Bedeutung d. Leukocythen bei Infektion des Organismus der Bakterien.“ Virchow's Archiv, Bd. 125, 1891.
6) Pfeiffer u. Kolle: „Ueber die spezifische Immunitätsreaktion d. Typhusbazillen.“ Zeitschrift f. Hyg. u. Infektionskrankheiten, Bd. 21, 1896.
7) Gruber M.: „Ueber aktive und passive Immunität gegen Cholera und Typhus, sowie über die bakteriologische Diagnose der Cholera und des Typhus.“ Wiener klin. Wochenschrift 1896.
8) Issaef u. Iványoff: „Zum Studium der bakteriziden Eigenschaften des Blutes.“ Zeitschr. f. Hygiene, Bd. 17.
9) Scheffers: „Ueber die Widal'sche Serumdiagnose bei Typhus abdominahs.“ Berl. klin. Wochenschr. 1897.
10) Stern: „Ueber Fehlerquellen der Serodiagnostik.“ Centralblatt f. klin. Medizin 1897.

11) Breuer: „Zur Widal'schen Serodiagnostik des Abdominaltyphus.“ Berliner klin. Wochenschr. 1896.
12) C. Fränkel: „Ueber den Wert der Widal'schen Probe zur Erkennung des Typhus abdominalis.“ Deutsche Mediz. Wochenschrift 1897.
13) Haedke: „Die Diagnose des Abdominaltyphus und Widals serumdiagnostisches Verfahren.“ Deutsche Mediz. Wochenschr. 1897.
14) Ziemke: „Zur Serumdiagnose des typhus abdominalis.“ ibidem 1897.
15) Kühnau: „Ueber die Bedeutung der Serodiagnostik bei Abdominaltyphus.“ Berl. klin. Wochenschrift 1897.
16) Kolle: „Zur Serodiagnostik des typhus abdominalis.“ Deutsche Mediz. Wochenschr. 1897.
17) Du Mesnil de Rochemont: „Ueber die Gruber-Widal'sche Serumdiagnostik bei typhus abdominalis.“ Münch. Med. Wochenschr. 1897.
18) E. Fränkel: „Zur Widal'schen Serumreaktion.“ ibidem 1897.
19) F. Widal: Bericht in der Semaine Médicale, Paris 1897.

Vita.

Ich, Carl Wiertz, wurde geboren am 17. Juli 1871 zu Düsseldorf als Sohn des Rentners Theodor Wiertz und seiner Ehegattin, Christine geborene Wantia. Nachdem ich Ostern 1892 in Düsseldorf am Königlichen Gymnasium das Abiturientenexamen absolviert hatte, widmete ich mich in Würzburg und Münster dem Studium der Philosophie und Geschichte, Ostern 1894 wandte ich mich der Medizin zu und besuchte alsdann die Universitäten Würzburg, Greifswald und Bonn. In Greifswald legte ich Herbst 1893 das Tentamen physicum ab.

Die Lehrer während meiner medizinischen Studienzeit waren:

In Würzburg: v. Kölliker, Fick, Schultze.

In Greifswald: Sommer, Limpricht, Gerstäcker †, Landois, Schütt, Oberbeck, Grawitz, Schulz, Mosler, Helferich, Pernice.

In Bonn: v. La Valette-St. George, Kekulé von Stradonitz †, Schultze, Schede, Fritsch, Sämisch, Schiefferdecker, Bohland, Jores.

Mit Freuden benutze ich die Gelegenheit, um hier den verehrten Herrn Professoren meinen Dank auszusprechen. Zu besonderm Danke bin ich Herrn Prof. Dr. Schultze verpflichtet, auf dessen Anregung diese Arbeit unternommen wurde und dem I. Assistenzarzt der Medizinischen Klinik, Herrn Dr. Röder, dessen Unterstützung mir dabei zu Teil wurde.